Aus dem histologisch-embryologischen Institut zu München

Ein Beitrag zur Kenntnis der Verbindung zwischen Epidermis und Cutis

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Nonnenbruch
Medizinalpraktikant aus München.

München 1912
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Aus dem histologisch-embryologischen Institut zu München.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Verbindung zwischen Epidermis und Cutis

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Nonnenbruch
Medizinalpraktikant aus München.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

München 1912
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent:
Herr Professor Dr. Siegfried Mollier.

Meinen lieben Eltern!

Die Frage, ob die Epithelfasern kontinuierlich in subepithelial gelegene Bindegewebsfasern übergehen, ist von den meisten Autoren verneint worden. Studnicka sagt in seiner ausführlichen Arbeit über die Epidermis der Vertebraten (1909), daß von einem Uebergang der Bindegewebsfasern in den Bereich der Epidermis keine Rede sein kann.

Der Hauptgrund für diese absolute Verneinung der Frage liegt in der engen Beziehung, die sie zu der Frage der Spezifität der Keimblätter hat. Bis in die neueste Zeit hielt man streng an der Ansicht fest, daß die äußere Haut der Säugetiere aus zwei verschiedenen Keimblättern entstehe, und zwar die Oberhaut aus dem äußeren, die Cutis aus dem mittleren Keimblatt bezw. Mesenchym.

Als Grenzschicht nahm man früher eine homogene Basalmembran an (Bowman und Todd), die das Ausscheidungsprodukt der Basalzellen darstellen sollte. Später wurde dann die Basalmembran als faserig erkannt, es wurden Befunde von Zellkernen in ihr angegeben, und man faßte sie als bindegewebiges Produkt auf. Mit dieser Basalmembran sollten die tiefsten Zellen der Epidermis durch eine Verzahnung fest verbunden sein. Jedoch wur-

den immer auch wieder andere Ansichten laut, und erst in neuerer Zeit (1904) hat Merk jede Faser- und Zellverbindung der Cutis mit dem Epithel und auch jede Verzahnung in Abrede gestellt. Er nimmt nur eine Verklebung der basalen Epithelzellen mit dem Bindegewebe der Cutis durch eine Art klebriger Substanz oder Kitt an. Die Ansicht von Kölliker, die er in seinem Handbuche der Gewebelehre zum Ausdruck bringt, ist die, daß die tiefsten Zellen der Malpighi'schen Schicht gleich einem Zylinderepithel senkrecht auf der Lederhaut stehen und in einfacher Lage unmittelbar der freien Fläche der Lederhaut aufsitzen; durch freie Fortsätze seien sie mit derselben wie verzahnt. Die Existenz einer Basalmembran stellt Kölliker in Abrede. Ranvier drückt sich in Bezug auf die Basalmembran nicht absolut verneinend aus. Ihr regelmäßiges Vorkommen stellt er in Abrede.

Dies sind im wesentlichen die Ansichten, die die Frage nach der Verbindung von Epithel und Cutis lösen, ohne die Spezifität der Keimblätter zu verletzen.

Alle Arbeiten, welche einen kontinuierlichen Zusammenhang von Epithel- und Bindegewebsfasern oder elastischen Fasern beschreiben, enthalten einen Angriff auf diese Spezifität der Keimblätter.

Der Erste, der einen Zusammenhang von Epithel und Cutis beschrieb, war, soviel ich sehe, Schütz (1892). Er fand an psoriatischer Haut durch Färbung mit Carbolfuchsin

Ausläufer von Bindegewebszellen zu elastischen Fasern werden und letztere zum Teil zu der Epithelzelle, sie umspannend, verlaufen, zum Teil in die Protoplasmafasern der Epithelzellen sich fortsetzen. Schütz glaubt ähnliche Verhältnisse auch für die normale Haut annehmen zu müssen. Eine weitere Arbeit ist von Loeb (1898). Er machte Transplantationsversuche an der Haut der Ohren von Meerschweinchen und untersuchte dabei das Verhalten der Epithelzellen bei der Regeneration. Dabei fand er auch einen Uebergang, den er folgendermassen beschreibt:

„Man sieht die Fibrillen des epithelialen Protoplasmas sich am Ende der Zellen auffasern. Sie verteilen sich allmählich in immer feinere Fasern, und diese Fasern gehen ohne Unterbrechung in das feine Fibrillennetz über, das wir als bindegewebig bezeichnen. Da ist eine Region, wo man die Fasern mit demselben Recht als epithelial wie als bindegewebig bezeichnen kann."

Während also Schütz einen Zusammenhang der Epithelfasern mit elastischen Fasern aufstellt, läßt Loeb die Bindegewebsfasern dem Zusammenhang zwischen Cutis und Epidermis dienen.

Sehr vorsichtig drückt sich Kromeyer aus bezüglich der Verbindung der Epithelfasern mit Zellen oder Fasern der Cutis. Er nimmt eine konstant vorkommende Grenzschicht als Abgrenzung zwischen Epidermis und Cutis an. Diese Grenzschicht ist mitunter

ganz fein, kann aber auch die Dicke eines Viertels eines Zellkerns erreichen. Die Grenzschicht betrachtet er als gemeinsames Produkt von Epithel und Bindegewebe. Vom Frosche schreibt er nun: „Von der unteren Seite heften sich an die Grenzschichten die fibrillären Bindegewebsfasern an, derart, daß sie vielleicht an der Anheftungsstelle mit ihr verschmelzen, so daß die Grenzschicht als homogene Verdichtung dieser erscheint. Dort, wo das subepitheliale elastische Fasernetz deutlich ausgeprägt ist, treten auch in wechselnder Menge elastische Fäserchen in die Grenzschicht ein, um sich in ihr zu verlieren. Ist die Grenzschicht dünn und sind diese elastischen Fäserchen reichlich und auch die Haftfasern der Zylinderzellen kräftig ausgebildet, so kann es den Anschein gewinnen, als ob eine direkte Verbindung der Protoplasmafasern mit den elastischen Fasern vorliege, wie Schütz annimmt.“ Von den Bindegewebszellen — Epithelzellen — Syncytien schreibt er: „Wohl hat es den Anschein, als ob manchmal eine Zylinderzelle direkt einer Bindegewebszelle aufsäße. Man sieht unter normalen Verhältnissen gelegentlich überhaupt Bilder in dieser Grenzregion, über die man nicht klar werden kann. Als Regel kann man indessen sagen, daß eine direkte Verbindung von Epithel und Bindegewebszelle unter normalen Verhältnissen nicht vorkommt.“

Kromeyer verneint also den Zusammenhang nicht absolut. Als besonders wichtig

möchte ich hervorheben, daß Kromeyer die Grenzschicht als gemeinsames Produkt von Epithel und Bindegewebe betrachtet.

Eine ganze Reihe hier einschlägiger Arbeiten hat Retterer in Paris veröffentlicht, die nicht nur die direkte Verbindung von Epithel und Unterlage behandeln, sondern überhaupt in die Keimblätterfrage tief einschneiden. Seine Arbeiten gipfeln in dem Hauptsatze: Die Epithelzelle ist das primordiale Element des Organismus und kann durch das ganze Leben Zellgenerationen erzeugen, welche sich in Bindegewebe der Haut umwandeln. Er hat seine Beobachtungen an durch künstliche Verletzung zur Wucherung gebrachter Haut, Schleimhaut und Hornhaut gemacht und dabei gesehen, daß sich aus dem Epithel ein retikuläres, mit Blutgefäßen versehenes Bindegewebe bildet. Auch Leukocyten sah er bei diesen Versuchen sich aus Zellen epithelialer Abkunft bilden. Zu ähnlichen Befunden an der Cornea ist in jüngster Zeit auch Salzer (Bericht über die XXXVI. Versammlung der Ophthalmologischen Gesellschaft, Heidelberg 1910) gekommen.

Retterer bricht mit der Anschauung der Entstehung der Haut aus zwei Keimblättern. Nach ihm entsteht und erneuert sich die ganze Haut aus der mittleren und unteren Zellreihe der Schleimschicht. Dieselben stellen, ebenso wie für die Oberhaut, so auch für die Cutis und das Unterhautbindegewebe die eigentlich erzeugende Keimschicht dar.

Diese Zellagen vermehren sich nicht nur, um die Oberhautzellen zu ersetzen, welche durch Abschuppung verloren gehen, sondern auch, um Zellprodukte zu erzeugen, welche sich in Bindegewebe umwandeln und welche die neuen Lagen des Coriums darstellen.

Die ganze Haut: Epidermis und Cutis ist nach Retterer das Produkt der Malpighischen Zellen.

Fr. Krauß hat die Verhältnisse bei den Krokodilen und Sauriern untersucht und ist dabei auf die früheren embryonalen Stadien zurückgegangen. Er ist der Erste, der mit aller Deutlichkeit den Zusammenhang der Epithelfasern und Bindegewebsfasern nachweist. Er verlegt die Entstehung dieser Fasern in eine von ihm beobachtete protoplasmatische Verbindung zwischen Cutis und Epidermis. Die basalen Epithelzellen schicken neugebildete Zellen gegen die Cutis vor, und diese hängen dann durch breite Protoplasmamassen oder durch schmälere Protoplasmafortsätze noch zusammen und gehen ohne scharfe Abgrenzung in die Cutis über.

„Es ist nicht mehr möglich zu sagen, wo die Epidermis aufhört und die Cutis anfängt."

(Vergl. das Hinausschieben von retikulärem Gewebe, wie es Retterer angibt.)

„In diesem Stadium nun vollzieht sich dort, wo die protoplasmatische Schicht an die Cutis grenzt, die erste Bildung von neuem Bindegewebe. Neben Kernen von rundlich-eckiger Form und stärkerem Chromatingehalt

sieht man Kerne, welche nach der Tiefe der Cutis mehr und mehr Spindelform annehmen. Gleichzeitig entwickeln sich in den protoplasmatischen Zügen Bindegewebsfibrillen.“ Diese Bindegewebsfibrillen zeigen nach der Tiefe zu eine immer stärkere Collagenisierung (d. h. Fuchsinfärbung). Im weiteren Verlauf der Entwicklung können sich die protoplasmatischen Verbindungen wieder lösen, indem die Protoplasmazwischenschicht immer schmäler wird und schließlich ganz verschwindet. Krauß gibt dann verschiedene Bilder an, die die Grenzschicht der Haut bei erwachsenen Reptilien bietet. Alle diese Bilder sind durch die Kenntnis der geschilderten Entwicklungsvorgänge verständlich.

Die Verbindungsweise zwischen Epidermis und Cutis, welche den reinsten embryonalen Charakter trägt, also auf frühester embryonaler Stufe stehen geblieben ist, ist die protoplasmatische. Bei Lacerta agilis und Algiroides nigropunctatus findet Krauß diesen Typus an vielen Stellen gut ausgebildet, und wir erinnern uns daran, daß Kromeyer von der Haut des Frosches sagt: „Wohl hat es den Anschein, als ob manchmal eine Zylinderzelle einer Bindegewebszelle direkt aufsäße.“ Was Kromeyer nicht recht zu behaupten wagt, wird für Krauß auf Grund seiner embryologischen Beobachtungen zur Sicherheit.

Hier sind auch die Befunde von Pfitzner (1880) zu erwähnen, der bei Salamandra zwischen den Basalzellen und dem Corium Zell-

brücken erwähnt, welche bei jüngeren Tieren stärker entwickelt sein sollen.

Schubert hat neuerdings Intercellularverbindungen zwischen Epithel- und Bindegewebszellen bei Triton- und Salamandralarven genau beschrieben, Befunde, die auch von Studnicka bestätigt werden.

Weiterhin beschreibt Krauß Bilder, welche dafür sprechen, daß in der Cutis gelegene Bindegewebsfasern direkt durch protoplasmatische Ausläufer mit den Epidermiszellen in Verbindung stehen. Solche Verbindungen von Bindegewebsfasern mit protoplasmatischen Ausläufern oder dem Protoplasma der Epithelzellen sind auch bei Säugetieren in neuester Zeit beobachtet worden. Sie können wohl nur so erklärt werden, daß sich aus dem Zusammenhang zwischen Epithel und Bindegewebszelle oder Cutiszelle, in dem die Faser entstanden ist, nur die Cutiszelle zurückgezogen hat. Zieht sich auch die Epithelzelle zurück, so werden, je nachdem sich die Epithelzelle an der Faserbildung beteiligt hat, folgende Bilder entstehen müssen, die auch in der Krauß'schen Arbeit zu finden sind.

Der erste Fall ist, daß die Fasern schon unter dem Epithel aufhören. Die Epithelzelle hat sich gar nicht an der Faserbildung beteiligt. Dabei ist interessant, daß die Fasern nicht immer bis zu ihrem Ende Collagenfärbung zeigen. In einem anderen Falle sind die basalen Epithelzellen von collagen gefärbten Fasern umgeben, deren Uebergang in nicht

collagen gefärbte Epithelfasern an weiteren Bildern deutlich ist.

Wir erinnern uns an die Befunde, die an der Säugetierhaut angegeben worden sind.

Schütz beschreibt den Uebergang von elastischen Fasern in Epithelfasern, Schuberg den von Bindegewebsfasern in Epithelfasern und Kromeyer zieht einen solchen Uebergang wenigstens in Erwägung.

Wenn ein solcher Uebergang existiert, so muß man zu dessen Entstehung ein Syncytium zwischen Epithel und Cutis verlangen. Denn was für die Entstehung rein mesodermaler Fasern anerkannt ist, nämlich, daß die Faser stets zunächst im Protoplasma der Zelle entsteht durch Differenzierung, glauben wir auch für die Entstehung einer mesodermal-ektodermalen Faser verlangen zu müssen.

Da wir nun auch im hiesigen Institute nicht nur in der Haut, sondern auch besonders schön am Uebergangsepithel der Blase,*) der Schleimhaut des Rachens den Zusammenhang von Epithel- und Bindegewebsfaser gesehen

*) An der Blase hat auch Rigal solche Fasern beobachtet, jedoch gibt er ihnen eine andere Deutung. Er schreibt: Il n'existe pas de vitrée entre le chorion et l'épithélium, des fibrilles conjonctives très fines s'insinuent entre les cellules de la couche profonde de l'épithélium, ne dépassent jamais la moitié de la hauteur des cellules cylindriques, puis se recourbent en anse et rejoignent le plan conjonctiv sous-jacent. Elles servent à établir une connexion très intime entre le chorion et l'épithélium. [Aus Prenant-Bonin-Maillard.]

haben, so beauftragte mich Herr Professor Mollier, zu untersuchen, wie diese Fasern entstehen. Ich sage Herrn Professor Mollier und Herrn Prosektor Dr. A. A. Böhm für die Unterstützung bei meiner Arbeit meinen besten Dank.

Ueber die Entwicklung der Haut schreibt Kölliker: „Bei menschlichen Embryonen im 2. Monate besteht die Oberhaut durchweg aus Zellen, die Cutis aus dem embryonalen zelligen Bindegewebe. Zwischen beiden kann man fast konstant ein zartes, strukturloses Häutchen wahrnehmen, welches leichte Falten bildet, nicht elastisch ist und ganz an die Linsenkapsel erinnert. Noch bestimmtere Andeutungen einer solchen Membran können bei älteren Embryonen wahrgenommen werden." Kölliker rechnet diese Membran zur Epidermis, obwohl sie später fast sicher mit dem Corium verschmilzt.

Diese Membran konnte ich auch an zahlreichen Embryonen (Schaf, Kaninchen) sehen. Sie ist sowohl beim einschichtigen Epithel ganz junger, wie auch beim mehrschichtigen Epithel schon älterer Embryonen wahrzunehmen und zeichnet sich durch ihre intensive Färbbarkeit aus. Ihr Zusammenhang mit dem Corium ist deutlich, indem die dort gebildeten Fasern allenthalben in die Membran übergehen. Den Zusammenhang mit Epithelfasern konnte ich deutlich nur an einigen Stellen nachweisen, da die basalen Zellen in ein so dichtes, dunkel gefärbtes Fasernetz eingehüllt

sind, daß es nur zuweilen gelingt, eine dieser Fasern prägnant bis zur Basalmembran zu verfolgen.

Um nun zu sehen, wie diese Basalmembran entsteht, ging ich noch zu früheren Stadien zurück und ich kann meine Befunde am besten an einem Kaninchenembryo von acht Tagen, fixiert in Zenker-Formol, gefärbt mit Hämatoxylin-Bleu de Lyon demonstrieren. Der Schnitt ist 5 μ dick und geht horizontal durch die Gegend der Leber. In dieser noch keine Hämatopoese. Das Ektoderm besteht aus einer einfachen kubischen bis platten Zellage. Die Zellen bilden ein Syncytium, wie es auch von Loeb (S. 298 seiner Arbeit) und Retterer bei ihren Hautregenerationsversuchen für die Malpighi-schen Zellen angegeben worden ist.

Diese basalen Zellen verhalten sich nun verschieden gegen ihre Unterlage. Als frühestes Stadium betrachte ich die Stellen, wo die Abgrenzung gegen die Unterlage nicht durch eine Basalmembran verschärft ist und wo sich die Zellen auch in keiner Verbindung mit Mesodermzellen befinden.

Dann sehe ich Bilder, wo die Ektodermzellen in protoplasmatischer Verbindung mit Zellen der Unterlage sind.

Diese Protoplasmabrücken sind zum Teil gestielt, senkrecht gegen das Ektoderm, zum Teil sind es ganz breite Verbindungen, die den Eindruck erwecken, daß hier die Zelle der Unterlage von der Ektodermzelle hinausgeschoben worden ist. An Mitosen konnte ich die

Hinausschiebung nicht beweisen. Nach Analogie der Befunde von Krauß an der Amphibienhaut und nach den Ergebnissen der Arbeit von Retterer könnte man ein solches Hinausschieben wohl erwarten.

An anderen Stellen sehe ich nun in dieser protoplasmatischen Verbindung Fasern auftreten, die sich mit Bleu de Lyon kräftig färben. Diese Fasern verlaufen je nach dem Verlauf der Protoplasmabrücke parallel oder mehr senkrecht zum Ektoderm. Nachdem die Faserbildung vollendet, lösen sich die Zellverbindungen Mesoderm-Ektoderm wieder und als Zeichen ihres früheren Bestehens sehe ich die Fasern die von der Unterlage zum Epithel hinauf ziehen. Auch die verschiedenen Uebergänge in der Lösung der Zellverbände sind im Präparat nachzuweisen. So sieht man, daß eine Zelle der Unterlage noch mit zwei Protoplasmazipfeln am Ektoderm hängt und daß außerdem eine freie Faser hinaufzieht, die durch ihr hartes Anliegen an der Zelle ihren früheren Zusammenhang mit derselben noch beweist. Das Ektoderm geht aber durchaus nicht an allen Stellen diese Zellverbindungen mit der Unterlage ein, sondern es bleiben viele, ja die meisten Zellen ohne solche Verbindungen. Aber auch hier kann man die Ausbildung von einer basalen Faserschicht sehen, die an den betreffenden Stellen in die ersterwähnten Fasern übergehen.

Die Basalmembran ist also teils rein ektodermaler Herkunft, teils ist sie eine Bildung

des Mesoderms. Sie ist, wie Kromeyer aus seinen Befunden an fertiger Haut schloß, ein gemeinsames Produkt von Epithel und Bindegewebe.

Im Epithel selbst kann ich um diese Zeit noch keine Fasern entdecken, so daß ich in Bezug auf den Zusammenhang der eigentlichen Epithelfasern mit der Basalmembran und den ins Corium hinuntergehenden Fasern auf die erwähnten Befunde an älteren Embryonen angewiesen bin. Die Abgrenzung der einzelnen Zellen der Malpighi'schen Schicht scheint erst nach Ausbildung der Basalmembran zu erfolgen und dies geschieht durch Ausbildung von Fasernetzen, die die einzelnen Epithelzellen trennen und die, wie erwähnt, gerade um die Basalzellen sehr dicht sind.

Daß die Fasern dieses Netzes die eigentlichen Epithelfasern mit der Basalmembran zusammenhängen, wie ich es beobachtet und wie es ja auch schon früher von Kromeyer erwogen wurde, ist leicht verständlich; denn sie werden ja von dem gleichen Zellsyncytium gebildet wie die Basalmembran. Wird das Epithel bei älteren Embryonen mehrschichtig, so kann man sehen, daß in den höheren Zellagen das die einzelnen Zellen trennende Fasernetz weniger dicht wird, und ich konnte da mitunter sehr schöne Bilder von mathematisch genauen Maschennetzen mit viereckigen Maschenräumen sehen. So an der Haut des Ohrläppchens von einem 9 cm langen Schafembryo. Meist ist das Netz an der Zellgrenze

getroffen, und die Maschen erscheinen dann als Kittleisten, jedoch ist das Netz auch häufig flächenhaft getroffen, selten im ganzen Bereich einer Zelle, meist nur partiell.

Als wesentlichstes Resultat meiner Arbeit möchte ich zum Schlusse noch einmal hervorheben den Befund eines Syncytiums zwischen Ektoderm- und Mesodermzellen beim Säugetier, wie er bei Amphibien schon lange gemacht wurde (zuerst Pfitzner 1880).

Ausbildung von Fasern in diesem Syncytium (wie Krauß bei Amphibien) und damit Erfüllung des Grundverlangens für einen Uebergang von Epithel- in Bindegewebsfasern.

In ähnlicher Weise wie bei Haut wird es auch bei anderen Epithelien sein. Besonders dankbar müßten Untersuchungen an Epithelien sein, wo keine Basalmembran die Klarheit der Verhältnisse stört.

* * *

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Siegfried Mollier für die gütige Uebernahme des Referates und für die freundliche Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Studnicka: Vergleichende Untersuchungen über die Epidermis der Vertebraten. Anat. Hefte Bd. 39, 1909.

Merk [1904]: Die Verbindung menschlicher Epidermis-Zellen unter sich und mit dem Corium. Monatshefte für prakt. Dermatologie Bd. 38.

Kölliker: Handbuch der Gewebelehre.

Krauss: Epidermis und Cutis bei Sauriern und Krokodilen. Archiv für mikroskop. Anst. Bd. 67.

Jahresbericht der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 1903, Bd. 9, 1908, Bd. 14.

Merkel-Bonnet: Ergebnisse der Anatomie. 1896 u. 1897.

Loeb: Ueber Regeneration des Epithels. Archiv für Entwicklungsmechanik von Roux.

Prenant-Bouin-Maillard: Traité d'histologie.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit wurde am 6. November 1887 als Sohn des Kunstmalers Max Nonnenbruch zu München geboren. Im Jahre 1906 verließ er mit dem Zeugnis der Reife das kgl. Realgymnasium zu München und widmete sich nach halbjährigem Militärdienst in den folgenden Semestern dem Studium der Medizin. Am Ende des Wintersemesters 1908/09 bestand er die medizinische Vorprüfung in München. Im Sommer 1909 war er in Kiel und siedelte dann für die folgenden Semester wieder nach München über und begann am 16. Oktober 1911 daselbst die ärztliche Approbationsprüfung und vollendete dieselbe am 16. Dezember 1911.